

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 1 年 6 月 1 4 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 1 - 1 7 9 8 0 1
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 1 - 1 7 9 8 0 1]

願 人 萬 有 製 薬 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

2 0 0 4 年 9 月 2 9 日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

BEST AVAILABLE COPY

出 証 番 号 出 証 特 2 0 0 4 - 3 0 8 6 8 2 9

【書類名】 特許願

【整理番号】 0119

【提出日】 平成13年 6月14日

【あて先】 特許庁長官 及川 耕三殿

【国際特許分類】 C07D498/04

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 中村 昌幸

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 栗原 秀樹

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 大久保 満

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内

【氏名】 塚本 直大

【特許出願人】

【識別番号】 000005072

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号

【氏名又は名称】 萬有製薬株式会社

【代表者】 長坂 健二郎

【電話番号】 (03)5641-6570

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013077

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

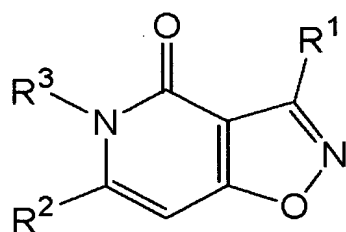
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規イソキサゾロピリドン誘導体及びその用途

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



(I)

[式中、 R^1 は置換されていてもよいアリール基、アラルキル基、シクロアルキル基又は複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよいアリール基又はヘテロアリール基を示し、 R^3 は置換されていてもよい低級アルキル基を示す] で表されるイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗剤。

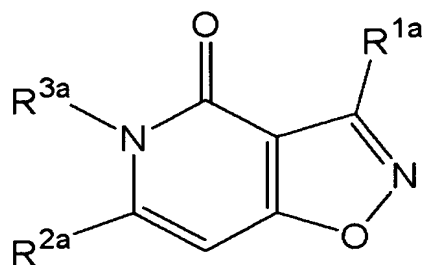
【請求項 2】 R^3 がメチル基であることを特徴とするイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする請求項 1 記載のメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗剤。

【請求項 3】 R^1 が置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、シクロヘキシル基であることを特徴とするイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする請求項 2 記載のメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗剤。

【請求項 4】 請求項 1 乃至 3 のいずれかに記載のメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗剤を有効成分とする不安症、心身症、強迫性神経症、二極性障害、鬱病、摂食障害、精神分裂病、多発梗塞性痴呆症、アルツハイマー病、てんかん、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、疼痛又は退行性神経障害等の処置剤。

【請求項 5】 一般式 (I-a)

【化 2】



(I-a)

〔式中、R^{1a}は置換されていてもよいヘテロアリール基又はフェニル基を示し、R^{2a}は置換されていてもよいフェニル基又はヘテロアリール基を示し、R^{3a}はメチル基を示す（ただし、（１）R^{1a}が無置換のフェニル基である場合、R^{2a}はパラ置換のフェニル基であって、その置換基がメトキシ基、クロロ基、メチル基、トリフルオロメチル基、フルオロ基、ブロモメチル基、ジメチルアミノメチル基である場合を、及びR²が無置換のヘテロアリール基である場合を意味せず、また（２）R^{1a}が４－トリル基又は４－フルオロフェニル基である場合、R^{2a}は無置換のフェニル基、４－メトキシフェニル基及び４－フルオロフェニル基を意味しない）〕で表されるイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】 R^{1a}が置換されていてもよいヘテロアリール基であることを特徴とする請求項 5 記載のイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】 R^{1a}が置換されていてもよいピリジル基であることを特徴とする請求項 5 記載のイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】 R^{1a}が低級アルコキシ基で置換されたフェニル基であることを特徴とする請求項 5 記載のイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】 R^{1a}が４－ピリジル基であり、かつ R^{2a}がメトキシ基で置換された、フェニル基又はピリジル基であることを特徴とする請求項 5 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】 R^{1a}がメトキシ基で置換されたフェニル基であることを特徴とす

る請求項5記載のイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項11】 R^{1a}がメトキシ基で置換されたフェニル基であり、かつR^{2a}が無置換のフェニル基であることを特徴とする請求項5記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項12】 R^{1a}が4-ピリジル基であり、かつR^{2a}が3-メトキシフェニル基又は4-メトキシフェニル基であることを特徴とする請求項5記載のイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項13】 R^{1a}が無置換のフェニル基であり、かつR^{2a}が5-メトキシ-3-ピリジル基、3-メトキシ-4-ピリジル基、5-ジメチルアミノ-3-ピリジル基、3,4-メチレンジオキシフェニル基又は5-メトキシ-2-ピリジル基であることを特徴とする請求項5記載のイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、イソキサゾロピリドン誘導体を有効成分として含有するメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗剤に関する。更に、新規なイソキサゾロピリドン誘導体又はその塩に関する。

【0002】

【従来の技術】

グルタミン酸は中枢神経系において、興奮性伝達を媒介している神経伝達物質である。グルタミン酸は、種々の神経伝達作用に加えて神経細胞の生存と死、分化及び増殖、神経及びグリア細胞の発達、成熟あるいは発達脳の神経伝達効率の可塑的な変化といった多くの重要な脳機能に関係している（*Annual Review of Biochemistry and Biophysics and Biomolecular Structure* (Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.)、S. Nakanishi、M. Masu、第23巻、第319頁—第348頁、1994年）。

薬理学的、分子生物学的研究により、ほ乳類の中枢神経系のグルタミン酸受容体

は、イオンチャンネル型グルタミン酸受容体とメタボトロピックグルタミン酸受容体の2種類に分類されている。イオンチャンネル型グルタミン酸受容体は、異なるサブユニット蛋白の複合体からなり、リガンドの結合により開閉されるイオンチャンネルである。一方、メタボトロピックグルタミン酸受容体はGTP結合蛋白に共役し、GTP結合蛋白を介して細胞内セカンドメッセンジャーの産生あるいはイオンチャンネルの活性を調節して作用を示す（ブレイン リサーチ レビューズ（Brain Res. Rev.）、S. Nakanishi等、第26巻、第230頁－第235頁、1998年）。

【0003】

これまでの研究によりメタボトロピックグルタミン酸受容体は、メタボトロピックグルタミン酸受容体1乃至8の異なる8種類のサブタイプとして存在することが報告されている。これらは、アミノ酸配列の相同性、シグナル伝達、薬理学的特性により、3つのサブグループに分類される。細胞内シグナル伝達に対してグループI（メタボトロピックグルタミン酸受容体1及び5）はホスホリパーゼCを活性化し、グループII（メタボトロピックグルタミン酸受容体2及び3）及びグループIII（メタボトロピックグルタミン酸受容体4、6、7及び8）はアデニレートシクラーゼ活性を調節することにより、サイクリックアデノシン1リン酸（cAMP）のホルスコリン刺激による蓄積を抑制する。また、グループIIはジャーナル オブ メディシナル ケミストリー（Journal of Medicinal Chemistry、第42巻、第1027頁－第1040頁、1999年）に記載のLY354740によって選択的に活性化され、グループIIIはL-AP4により選択的に活性化される。さらに各種受容体は、網膜に特異的に存在するメタボトロピックグルタミン酸受容体6を除いて、脳・神経系の広い範囲に発現し、しかもそれぞれは特徴的な脳内分布を示し、それぞれの受容体が異なる生理的役割を果たしていると考えられている（ニューロケミストリー インターナショナル（Neurochem. Int.）、D. Shoepf等、第24巻、第439頁－第449頁、1994年；ヨーロッパジャーナル オブ ファーマコロジー（Eur. J. Pharmacol.）、J. Pin等、第375巻、第277頁－第294頁、1999年）。

【0004】

また、以下に記載する種々の文献には、メタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗剤の有用性が示唆されている。

1. ニューロサイエンス (Neuroscience)、第19巻、第955頁—第963頁、1999年には、電気刺激、LiClによる不快な刺激によって生じた不安状態に基づく行動変化が、メタボトロピックグルタミン酸受容体7ノックアウトマウスでは見られないことが記載されている。

2. ヨーロピアン ジャーナル オブ ファーマコロジー (Eur. J. Pharmacol.)、第319巻、第153頁—第156頁、1997年には、メタボトロピックグルタミン酸受容体のグループIIIのアンタゴニストである α -メチルセリン- α -スフェート (MSOP) をラットの海馬に投与することにより、コンフリクト状態からの緩解、抗不安作用を示すことが記載されている。

3. ビヘイビアラル ブレイン リサーチ (Behavioural Brain Res.)、第81巻、第69頁—第79頁、1996年には、L-AP4誘発により引き起こされる学習障害が、メタボトロピックグルタミン酸受容体のアンタゴニストであるMAP4によって抑制されることが記載されている。

4. また、ニューロファーマコロジー (Neuropharmacol.)、第34巻、第991頁—第1001頁、1995年には、海馬で認められるシナプス伝達効率の長期増強現象が前記L-AP4によって、抑制されることが記載されている。

5. ニューロレポート (Neuroreport)、第7巻、第1469頁—第1474頁、1996年には、前記L-AP4が痙攣誘発作用を有することが記載されている。

6. ニューロファーマコロジー (Neuropharmacol.)、第38巻、第1631頁—第1640頁、1999年には、線条体培養神経細胞に対して、前記L-AP4を適用することにより、神経細胞死が誘導されることが記載されている。

7. ザ ジャーナル オブ ファーマコロジー アンド エクスペリメンタル

セラピューティックス (J P E T)、第 292 巻、第 406 頁—第 414 頁、2000 年には、側座核に投与した前記 L-A P 4 が水平方向の運動量を増加させることが記載されている。

8. ペイン (P a i n)、第 85 巻、第 183 頁—第 189 頁、2000 年には、中脳水道灰白質に投与したメタボトロピックグルタミン酸受容体アゴニストである L-S O P がホルマリン投与による痛覚反応を増強すること、その増強反応が前記 M S O P により遮断されることが記載されている。

【0005】

上記の記載から、メタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗剤は、例えば不安症、心身症、強迫性神経症、二極性障害、鬱病、摂食障害、精神分裂病、てんかん等の各種精神疾患、例えばアルツハイマー病、多発梗塞性痴呆症等の各種痴呆症或いは注意・認知機能障害、例えばパーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症等の退行性運動疾患、例えば脳梗塞、一過性脳虚血発作、或いは頭部外傷等による神経学的疾患、或いは神経障害、癌等による急性、持続性疼痛等の処置剤として有用である。

【0006】

更に、本発明化合物と構造的に関連するイソキサゾロピリドン骨格を有する化合物が、例えば特開昭 51-113, 877 (以下文献 A と略す)、特開昭 52-19, 675 (以下文献 B と略す) 等の開示されている。前記文献 A には、イソキサゾロピリドン誘導体が、血中脂質低下作用を有することが記載されている。また、文献 B には、イソキサゾロピリドン誘導体が医薬の中間体として開示されている。しかしながら、文献 A 及び B には、イソキサゾロピリドン誘導体がメタボトロピックグルタミン酸受容体のアンタゴニスト及び／又はアゴニストとしての機能を有することの記載はなく、またこれらについての示唆もない。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、新規なメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗剤、更にはメタボトロピックグルタミン酸受容体が関与すると考えられる疾患、すなわち不安症、心身症、強迫性神経症、二極性障害、鬱病、摂食障害、精神分裂病、多発梗

塞性痴呆症、アルツハイマー病、てんかん、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、疼痛又は退行性神経障害等の処置剤を提供することである。

【0008】

【課題を解決するための手段】

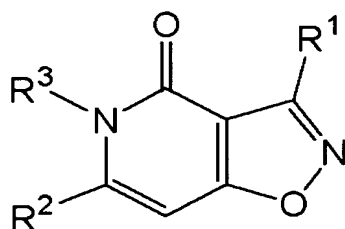
本発明者らは、鋭意研究の結果、式(I)で表されるイソキサゾロピリドン誘導体が、メタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗作用を有することを見出し本発明を完成した。

【0009】

即ち、本発明は、(1) 一般式(I)

【0010】

【化3】



(I)

【0011】

[式中、R¹は置換されていてもよいアリール基、アラルキル基、シクロアルキル基又は複素環基を示し、R²は置換されていてもよいアリール基又はヘテロアリール基を示し、R³は置換されていてもよい低級アルキル基を示す] で表されるイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗剤、

(2) 前記(1)において、R³がメチル基であることを特徴とするイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗剤、

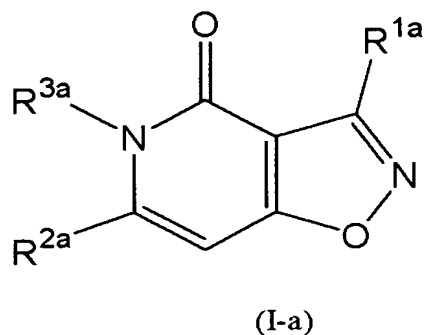
(3) 前記(2)において、R¹が置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、シクロヘキシル基であることを特徴とするイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗剤、

(4) 前記(1)乃至(3)のいずれかに記載のメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗剤を有効成分とする不安症、心身症、強迫性神経症、二極性障害、鬱病、摂食障害、精神分裂病、多発梗塞性痴呆症、アルツハイマー病、てんかん、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、疼痛又は退行性神経障害等の処置剤、

(5) 一般式(I-a)

【0012】

【化4】



【0013】

[式中、R^{1a}は置換されていてもよいヘテロアリール基又はフェニル基を示し、R^{2a}は置換されていてもよいフェニル基又はヘテロアリール基を示し、R^{3a}はメチル基を示す(ただし、(1) R^{1a}が無置換のフェニル基である場合、R^{2a}はパラ置換のフェニル基であって、その置換基がメトキシ基、クロロ基、メチル基、トリフルオロメチル基、フルオロ基、ブロモメチル基、ジメチルアミノメチル基である場合を、及びR^{2a}が無置換のヘテロアリール基である場合を意味せず、また(2) R^{1a}が4-トリル基又は4-フルオロフェニル基である場合、R^{2a}は無置換のフェニル基、4-メトキシフェニル基及び4-フルオロフェニル基を意味しない)]で表されるイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩、

(6) 前記式(I-a)において、R^{1a}が置換されていてもよいヘテロアリール基であることを特徴とするイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩、

(7) 前記式(I-a)において、R^{1a}が置換されていてもよいピリジル基であることを特徴とするイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩

(8) 前記式 (I-a) において、R^{1a}が低級アルコキシ基で置換されたフェニル基であることを特徴とするイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩、

(9) 前記式 (I-a) において、R^{1a}が4-ピリジル基であり、かつR^{2a}がメトキシ基で置換された、フェニル基又はピリジル基であることを特徴とするイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩、

(10) 前記式 (I-a) において、R^{1a}がメトキシ基で置換されたフェニル基であることを特徴とするイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩、

(11) 前記式 (I-a) において、R^{1a}がメトキシ基で置換されたフェニル基であり、かつR^{2a}が無置換のフェニル基であることを特徴とするイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩、

(12) 前記式 (I-a) において、R^{1a}が4-ピリジル基であり、かつR^{2a}が3-メトキシフェニル基又は4-メトキシフェニル基であるイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩及び

(13) 前記式 (I-a) において、R^{1a}が無置換のフェニル基であり、かつR^{2a}が5-メトキシ-3-ピリジル基、3-メトキシ-4-ピリジル基、5-ジメチルアミノ-3-ピリジル基、3,4-メチレンジオキシフェニル基又は5-メトキシ-2-ピリジル基であることを特徴とするイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩等に関する。

【0014】

本明細書中の語句について説明する。

【0015】

本明細書中で用いる略号は、以下の通りである。

DMSO: ジメチルスルホキシド

DMF: N, N-ジメチルホルムアミド

DCC: ジシクロヘキシルカルボジイミド

CDI: カルボニルジイミダゾール

NCS：N-クロロスクシンイミド

TFA：トリフルオロ酢酸

THF：テトラヒドロフラン

PyBrop：ブロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート

以下に、本明細書中において用いられる用語の意味を記載し、本発明について更に詳細に説明する。

【0016】

「処置剤」とは、各種疾患に対して治療及び／又は予防の目的で供せられる薬剤を意味する。

【0017】

「複素環基」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を該複素環内に少なくとも1有する、4乃至7員の飽和若しくは不飽和の単環を、又は該単環とベンゼン環又はピリジン環とが縮合した複素環基を意味し、例えばチエニル基、フリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、ピラゾリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、1, 2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾロピリジル基、イソチアゾロピリジル基、ベンゾチエニル基等が挙げられる。

【0018】

「アリール基」とは、例えばフェニル基、ナフチル基、ビフェニリル基、アントリル基等の炭素数6乃至14の炭化水素環アリール基等が挙げられる。

【0019】

「低級アルキル基」とは、好ましくは炭素数1乃至6の直鎖又は分岐を有するアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1, 1-ジメチルプロ

ピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

【0020】

「シクロアルキル基」とは、炭素数3乃至9の単環性飽和炭化水素基を意味し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。

【0021】

「低級アルコキシ基」とは、水酸基の水素原子を前記低級アルキル基で置換した基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

【0022】

「アラルキル基」とは、前記アリール基を有する前記低級アルキル基を意味し、例えばベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基等が挙げられる。

【0023】

「ヘテロアリール基」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選ばれるヘテロ原子を1乃至3有する4乃至7員の単環を、又は該単環とベンゼン環又はピリジン環とが縮合したヘテロアリール基を意味し、例えばフリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ベンゾフラニル基、ナフチリジニル基

、1, 2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾロピリジル基、イソチアゾロピリジル基、ベンゾチエニル基等が挙げられる。

【0024】

「ハロゲン原子」とは、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を意味する。

「低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基でモノ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、それぞれ独立した前記低級アルキル基でジ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

【0025】

「低級アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基によりモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

【0026】

「ジ低級アルキルアミノ基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基によりジ置換されたアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

【0027】

本発明に係るイソキサゾロピリドン誘導体について、更に具体的に開示するため、前記式(I)において用いられる各種記号について、具体例を挙げて更に詳

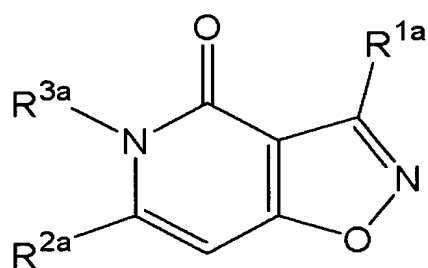
細に説明する。

【0028】

一般式 (I-a)

【0029】

【化5】



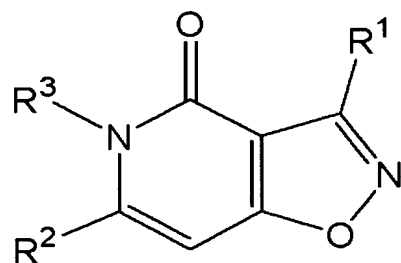
(I-a)

【0030】

[式中、各記号は前記と同意義を示す] で表される化合物は、一般式 (I)

【0031】

【化6】



(I)

【0032】

[式中、各記号は前記と同意義を示す] で表される化合物群に包含される。

【0033】

R¹は、置換されていてもよいアリール基、アラルキル基、シクロアルキル基又は複素環基を示す。

【0034】

R¹の「置換されていてもよいアリール基」とは、置換された又は無置換の前記アリール基を意味する。

【0035】

置換されたアリール基の置換基としては、例えば低級アルキル基、ニトロ基、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基等が挙げられ、該置換基は、当該アリール基上の結合可能な位置に1又は2以上、好ましくは1又は2存在することができる。該置換基が2以上存在する場合には、該置換基は、同一又は異なってもよい。

【0036】

該置換基としては、これらのうち、例えば低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基等が好ましく、例えば低級アルコキシ基等がより好ましい。

【0037】

R¹の「置換されていてもよいアリール基」としては、例えばフェニル基、4-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、2-メチルフェニル基、4-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、2-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基等が挙げられ、これらのうち例えばフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-メトキシフェニル基等が好ましく、フェニル基等がより好ましい。

【0038】

R¹の「置換されていてもよいアラルキル基」とは、置換された又は無置換の前記アラルキル基を意味する。

置換されたアラルキル基の置換基としては、例えば低級アルキル基、ニトロ基、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基等が挙げられ、該置換基は、当該アラルキル基上の結合可能な位置に1又は2以上、好ましくは1又は2存在することができる。該置換基が2以上存在する場合には、該置換基は同一又は異なってもよい。

該置換基としては、これらのうち、例えば低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基が好ましく、低級アルコキシ基等がより好ましい。

R¹の「置換されていてもよいアラルキル基」としては、例えばベンジル基、4-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、2-メチルベンジル基、4-クロロベンジル基、3-クロロベンジル基、2-クロロベンジル基、4-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、1-(4-メチルフェニル)エチル基、1-(3-メチルフェニル)エチル基、1-(2-メチルフェニル)エチル基、1-(4-クロロフェニル)エチル基、1-(3-クロロフェニル)エチル基、1-(2-クロロフェニル)エチル基、1-(4-メトキシフェニル)エチル基、1-(3-メトキシフェニル)エチル基、1-(2-メトキシフェニル)エチル基等げられ、これらのうち、例えばベンジル基、4-メチルベンジル基、4-クロロベンジル基、4-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、2-メトキシベンジル基等が好ましく、ベンジル基等がより好ましい。

R¹の「置換されていてもよいシクロアルキル基」とは、置換された又は無置換の前記シクロアルキル基を意味する。

【0039】

置換されたシクロアルキル基の置換基としては、例えば低級アルキル基、ニトロ基、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基等が挙げられ、該置換基は、当該シクロアルキル基上の結合可能な位置に1又は2以上、好ましくは1又は2存在することができる。該置換基が2以上存在する場合には、該置換基は同一又は異なってもよい。

該置換基としては、これらのうち、例えば低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基が好ましく、低級アルコキシ基等がより好ましい。

R¹の「置換されていてもよいシクロアルキル基」としては、例えばシクロヘキシル基、4-メトキシシクロヘキシル基、3-メトキシシクロヘキシル基、2-メトキシシクロヘキシル基、4-クロロシクロヘキシル基、3-クロロシクロヘキシル基、2-クロロシクロヘキシル基、4-メチルシクロヘキシル基、3-メチルシクロヘキシル基、2-メチルシクロヘキシル基、4-メトキシシクロペンチル基、3-メトキシシクロペンチル基、2-メトキシシクロペンチル基、4-

クロロシクロペンチル基、3-クロロシクロペンチル基、2-クロロシクロペンチル基、4-メチルシクロペンチル基、3-メチルシクロペンチル基、2-メチルシクロペンチル基等が挙げられ、これらのうち、例えばシクロヘキシル基、シクロペンチル基、4-メトキシシクロヘキシル基、4-メトキシシクロペンチル基等が好ましく、シクロヘキシル基、シクロペンチル基等がより好ましい。

R¹の「置換されていてもよい複素環基」とは、置換された又は無置換の前記複素環基を意味する。

【0040】

置換された複素環基の置換基としては、例えば低級アルキル基、ニトロ基、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基等が挙げられ、該置換基は、当該複素環基上の結合可能な位置に1又は2以上、好ましくは1又は2存在することができる。該置換基が2以上存在する場合には、該置換基は同一又は異なってもよい。

【0041】

該置換基としては、これらのうち、例えば低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基等が好ましく、低級アルコキシ基等がより好ましい。

【0042】

R¹の「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば2-ピロリル基、3-ピロリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-ピロリジニル基、3-ピロリジニル基、2-ピロリニル基、3-ピロリニル基、4-ピロリニル基、2-ピペリジニル基、3-ピペリジニル基、4-ピペリジニル基、5-メチル-2-ピロリル基、5-クロロ-2-ピロリル基、5-メトキシ-2-ピロリル基、4-メチル-3-ピロリル基、4-クロロ-3-ピロリル基、4-メトキシ-3-ピロリル基、5-メチル-3-ピリジル基、5-クロロ-3-ピリジル基、5-メトキシ-3-ピリジル基、2-メチル-4-ピリジル基、2-クロロ-4-ピリジル基、2-メトキシ-4-ピリジル基、3-メチル-4-ピリジル基、3-クロロ-4-ピリジル基、3-メトキシ-4-ピリジル基、5-メチル-2-ピロリジニル基、5-クロロ-2-ピロリジニル基、5-メト

キシ-2-ピロリジニル基、4-メチル-3-ピロリジニル基、4-クロロ-3-ピロリジニル基、4-メトキシ-3-ピロリジニル基、5-メチル-2-ピロリニル基、5-クロロ-2-ピロリニル基、5-メトキシ-2-ピロリニル基、5-メチル-3-ピロリニル基、5-クロロ-3-ピロリニル基、5-メトキシ-3-ピロリニル基、2-メチル-4-ピリジル基、2-クロロ-4-ピリジル基、4-メチル-3-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリジル基、4-メトキシ-3-ピリジル基、5-メチル-3-ピリジル基、5-クロロ-3-ピリジル基、5-メトキシ-3-ピリジル基等が好ましい。

【0043】

従って、 R^1 としては、例えば、フェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、ベンジル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基、4-ピロリル基、2-ピペリジニル基、3-ピペリジニル基、4-ピペリジニル基、2-ピロリジニル基、3-ピロリジニル基が好ましく、フェニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、シクロヘキシル基がより好ましい。

【0044】

R^2 は置換されていてもよい、アリール基又はヘテロアリール基を示す。

【0045】

R^2 の「置換されていてもよいアリール基」とは、置換された又は無置換の前記アリール基を意味する。

【0046】

置換されたアリール基の置換基としては、例えば低級アルキル基、ニトロ基、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、メチレンジオキシ基等が挙げられ、該置換基は、当該アリール基上の結合可能な位置に1又は2以上、好ましくは1又は2存在することができる。該置換基が2以上存在する場合には、該置換基は同一又は異なってもよい。

【0047】

該置換基としては、これらのうち、例えば低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基等が好ましく、低級アルコキシ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリフルオロメチル基、メチレンジオキシ基等がより好ましい。

【0048】

R²の「置換されていてもよいアリール基」のアリール基それ自体としては、例えばフェニル基が好ましい。

【0049】

R²の「置換されていてもよいアリール基」としては、例えばフェニル基、4-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、2-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、2-クロロフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、3-ジメチルアミノフェニル基、2-ジメチルアミノフェニル基、4-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、2-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、2-エチルフェニル基、4-プロピルフェニル基、3-プロピルフェニル基、2-プロピルフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、4-メチルアミノフェニル基、3-メチルアミノフェニル基、2-メチルアミノフェニル基等が好ましく、フェニル基、4-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、3-ジメチルアミノフェニル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基等がより好ましい。

【0050】

R²の「置換されていてもよいヘテロアリール基」とは、置換された又は無置換の前記ヘテロアリール基を意味する。

【0051】

置換されたヘテロアリール基の置換基としては、例えば低級アルキル基、ニトロ基、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカ

ルバモイル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ基等が挙げられ、該置換基は、当該ヘテロアリール基基上の結合可能な位置に1又は2以上、好ましくは1又は2存在することができる。該置換基が2以上存在する場合には、該置換基は同一又は異なっているいてもよい。

【0052】

該置換基としては、これらのうち、例えば低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ基が好ましく、低級アルコキシ基、ジ低級アルキルアミノ基等がより好ましい。

【0053】

R²の「置換されていてもよいヘテロアリール基」のヘテロアリール基それ自体としては、例えばピリジル基等が好ましい。

【0054】

R²の「置換されていてもよいヘテロアリール基」としては、例えば5-メトキシ-3-ピリジル基、6-メトキシ-3-ピリジル基、5-ジメチルアミノ-3-ピリジル基、6-ジメチルアミノ-3-ピリジル基、4-メトキシ-2-ピリジル基、5-メトキシ-2-ピリジル基、6-メトキシ-2-ピリジル基、5-メチルアミノ-3-ピリジル基等が好ましく、5-メトキシ-3-ピリジル基、6-メトキシ-3-ピリジル基、5-ジメチルアミノ-3-ピリジル基、4-メトキシ-2-ピリジル基等がより好ましい。

【0055】

一般式(I)で表される本発明の化合物が、R²に置換された又は無置換の、ヘテロアリール基、好ましくはピリジル基を有している場合には、代謝安定性及び溶解性が向上する。

【0056】

R³は、置換されていてもよい低級アルキル基を示す。

【0057】

R³の「置換されていてもよい低級アルキル基」とは、置換された又は無置換の前記低級アルキル基を意味する。

【0058】

R³の「置換されていてもよい低級アルキル基」の低級アルキル基それ自体としては、例えばメチル基、エチル基等が好ましく、メチル基等がより好ましい。

【0059】

置換された低級アルキル基の置換基としては、例えばニトロ基、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基等が挙げられ、該置換基は、当該低級アルキル基上の結合可能な位置に1又は2以上、好ましくは1又は2存在することができる。該置換基が2以上存在する場合には、該置換基は同一又は異なってもよい。

【0060】

該置換基としては、これらのうち、例えばハロゲン原子、低級アルコキシ基等が好ましい。

【0061】

R³の「置換されていてもよい低級アルキル基」としては、例えばメチル基、エチル基、クロロメチル基、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基等が好ましく、メチル基等がより好ましい。

【0062】

R^{1a}の「置換されていてもよいヘテロアリール基」とは、置換された又は無置換の前記ヘテロアリール基を示す。

【0063】

R^{1a}の「置換されていてもよいヘテロアリール基」のヘテロアリール基それ自体としては、例えばピロリル基、ピリジル基が好ましく、ピリジル基等がより好ましい。

【0064】

置換されたヘテロアリール基の置換基としては、例えば低級アルキル基、ニトロ基、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ基等が挙げられ、該置換基は、当該ヘテロアリール基上の結合可能な位置に1又は2以上、好まし

くは1又は2存在することができる。該置換基が2以上存在する場合には、該置換基は同一又は異なってもよい。

【0065】

該置換基としては、これらのうち、例えばメトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、塩素原子、メチル基、エチル基等が挙げられる。

【0066】

R^{1a}の「置換されていてもよいヘテロアリール基」としては、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基、4-ピロリル基、2-メトキシ-4-ピリジル基、2-メチル-4-ピリジル基、2-クロロ-4-ピリジル基、3-メトキシ-4-ピリジル基、3-メチル-4-ピリジル基、3-クロロ-4-ピリジル基、6-メトキシ-3-ピリジル基、6-メチル-3-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリジル基、5-メトキシ-2-ピリジル基、5-メチル-2-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリジル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基、4-メトキシ-2-ピロリル基、4-メチル-2-ピロリル基、4-クロロ-2-ピロリル基、4-メトキシ-3-ピロリル基、4-メチル-3-ピロリル基、4-クロロ-3-ピロリル基等が挙げられ、これらのうち、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基が好ましい。

【0067】

R^{1a}の「置換されていてもよいフェニル基」とは、置換された又は無置換のフェニル基を示す。

【0068】

置換されたフェニル基の置換基としては、例えば低級アルキル基、ニトロ基、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ基等が挙げられ、該置換基は、当該フェニル基上の結合可能な位置に1又は2以上、好ましくは1又は2存在することができる。該置換基が2以上存在する場合には、該置換基は同一又は異なってもよい。

【0069】

該置換基としては、これらのうち、例えば低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基等が好ましく、メトキシ基、メチレンジオキシ基等がより好ましい。

【0070】

R^{1a}の「置換されていてもよいフェニル基」としては、例えば2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基等が好ましい。

【0071】

従って、R^{1a}の「置換されていてもよい、ヘテロアリール基又はフェニル基」としては、例えば2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基等がより好ましい。

【0072】

R^{2a}の「置換されていてもよいフェニル基」とは、置換された又は無置換のフェニル基を意味する。

【0073】

置換されたフェニル基の置換基としては、例えばニトロ基、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、メチレンジオキシ基等が挙げられ、該置換基は、当該フェニル基上の結合可能な位置に1又は2以上、好ましくは1又は2存在することができる。該置換基が2以上存在する場合には、該置換基は同一又は異なってもよい。

【0074】

該置換基としては、これらのうち、例えば低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基等が好ましく、メトキシ基、メチレンジオキシ基等がより好ましい。

【0075】

R^{2a}の「置換されていてもよいフェニル基」としては、例えば2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3, 4-メチレ

ンジオキシフェニル基等が好ましい。

【0076】

R^{2a}の「置換されていてもよいヘテロアリール基」とは、置換された又は無置換のヘテロアリール基を意味する。

【0077】

R^{2a}の「置換されていてもよいヘテロアリール基」のヘテロアリール基それ自体としては、ピリジル基が好ましい。

【0078】

置換されたヘテロアリール基の置換基としては、例えばニトロ基、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基等が挙げられ、該置換基は、当該ヘテロアリール基上の合可能な位置に1又は2以上、好ましくは1又は2存在することができる。該置換基が2以上存在する場合には、該置換基は同一又は異なっているともよい。

【0079】

該置換基としては、これらのうち、例えば低級アルコキシ基、ジ低級アルキルアミノ基等が好ましい。

【0080】

R^{2a}の「置換されていてもよいヘテロアリール基」としては、例えば5-メトキシ-3-ピリジル基、5-ジメチルアミノ-3-ピリジル基、6-メトキシ-3-ピリジル基、6-ジメチルアミノ-3-ピリジル基、3-メトキシ-4-ピリジル基、3-ジメチルアミノ-4-ピリジル基、2-メトキシ-4-ピリジル基、2-ジメチルアミノ-4-ピリジル基、5-メトキシ-2-ピリジル基、5-ジメチルアミノ-2-ピリジル基、4-メトキシ-3-ピリジル基、2-メトキシ-3-ピリジル基、3-メトキシ-2-ピリジル基、4-メトキシ-2-ピリジル基、6-メトキシ-2-ピリジル基等が好ましい。

【0081】

従って、R^{2a}の「置換されていてもよい、フェニル基又はヘテロアリール基」としては、例えばフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル

基、4-メトキシフェニル基、3,4-メチレンジオキシフェニル基、5-メトキシ-3-ピリジル基、3-メトキシ-4-ピリジル基、5-ジメチルアミノ-3-ピリジル基、3,4-メチレンジオキシフェニル基、5-メトキシ-2-ピリジル基等が好ましい。

【0082】

本発明に係るイソキサゾロピリドン誘導体は、薬学的に許容される塩として、存在することができる。当該塩としては、酸付加塩又は塩基付加塩を挙げることができる。当該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸である酸付加塩を挙げることができる。また、当該塩基付加塩としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基による塩が挙げられる。さらに本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の溶媒和物、好ましくは水和物として存在してもよい。

【0083】

本発明に係る化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合がある。これらの異性体は、すべて本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。更にこれらの異性体の任意の混合物も本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。

【0084】

【発明の実施の形態】

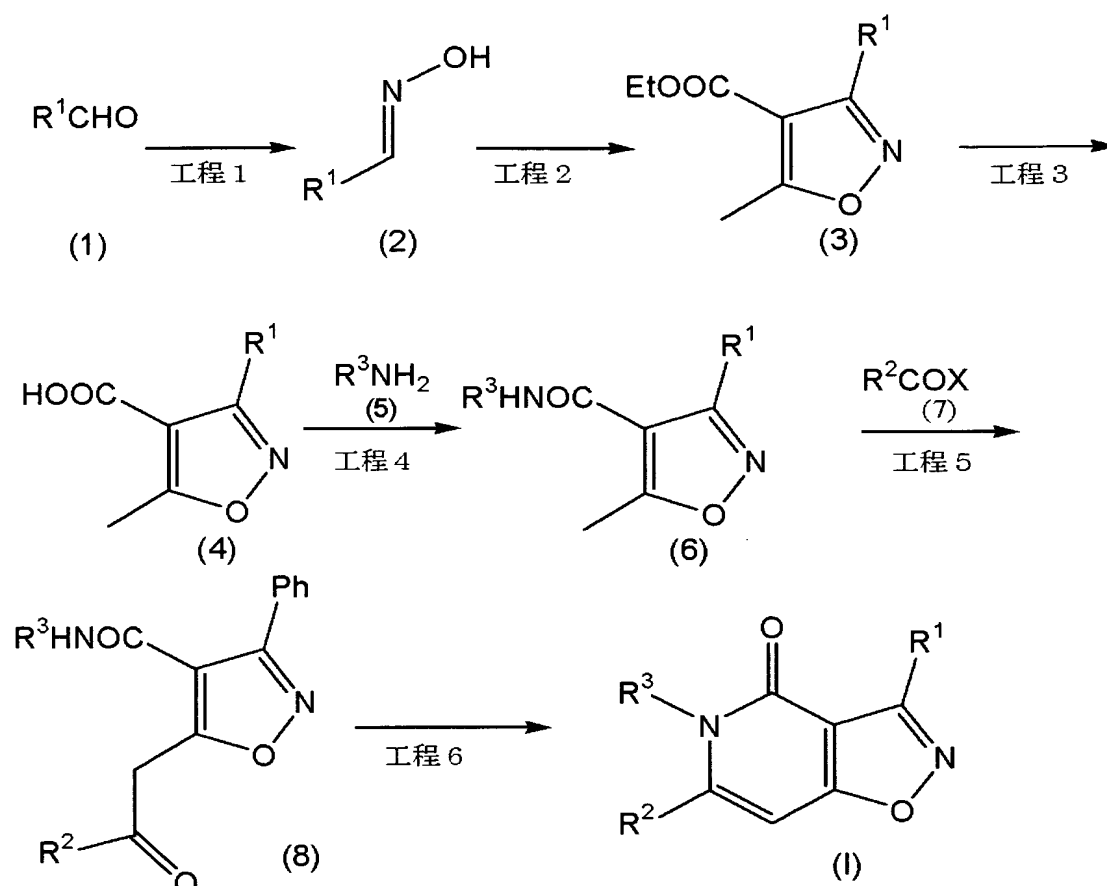
以下に本発明化合物の製造方法について説明する。

【0085】

本発明の化合物 (I) は、公知の反応手段を用いるか、或いはそれ自体公知の方法に従って容易に製造することができる。好ましくは、例えば以下の方法により製造することができる。

【0086】

【化7】



【0087】

[式中、Xは脱離基を示し、その他の記号は前記定義に同じ]

(工程1) 本工程は、アルデヒド化合物 (1) と塩酸ヒドロキシルアミンとを反応させて、化合物 (2) を製造する方法である。用いられる塩酸ヒドロキシルアミンの量は、アルデヒド化合物 (1) 1 当量に対して、通常 1 乃至 2 当量である。反応溶媒としては、例えば、MeOH、エタノール、水、DMF、N-メチルピロリジノン、N-エチルピロリジノン、DMSO等、或いはそれらの混合溶媒が挙げられ、これらのうち、MeOH-水の混合溶媒が好ましい。このようにして得られる化合物 (2) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、

結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

(工程2) 本工程は、上記工程1で得られた化合物(2)とNCSとを反応させて、ヒドロキサム酸クロライド化合物とした後に、次いでエチルー3-ピロリジンクロトン酸エステルを加えて、当該反応系中に塩基を作用させて、イソキサゾール化合物(3)を製造する方法である。用いられるNCSの量は、化合物(2)1当量に対して、通常1乃至1.5当量である。また、用いられるエチルー3-ピロリジンクロトン酸エステルの量は、当該ヒドロキサム酸化合物1当量に対して、通常1乃至2当量である。このようにして得られる化合物(3)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

(工程3) 本工程は、上記工程2で得られた化合物(3)のエチル基を除去して、化合物(4)を製造する方法である。本反応は、文献記載の方法(プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green著 第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。このようにして得られる化合物(4)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

【0088】

(工程4) 本工程は、上記工程3で得られた化合物(4)又はその反応性誘導体とアミン化合物(5)とを反応させて、化合物(6)を製造する方法である。本反応は、文献記載の方法(例えば、ペプチド合成の基礎と実験、泉屋信夫他、丸善、1983年、コンプリヘンシブ オーガニック シンセシス (Comprehensive Organic Synthesis)、第6巻、Pergamon Press社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、通常のアミド形成反応を行えばよく、即ち、当

業者に周知の縮合剤を用いて行うか、或いは、当業者に利用可能なエステル活性化方法、混合酸無水物法、酸クロリド法、カルボジイミド法等により行うことができる。このようなアミド形成試薬としては、例えば、DCC、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン、1-シクロヘキシル-3-(2-モルホルルエチル)カルボジイミド、CDI、ジフェニルリン酸アジド、塩化2-クロロ-1, 3-ジメチル-2-イミダゾリウム、PyBrop、シアノリン酸ジエチル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩等が挙げられる。用いられるカルボン酸又はその反応性誘導体の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物(5) 1当量に対して、通常0.5乃至1当量、好ましくは0.5乃至0.8当量である。また、用いられる当該アミド形成試薬の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、カルボン酸化合物(4) 又はその反応性誘導体1当量に対して、通常1乃至5当量、好ましくは1乃至3当量である。ここにおいて、反応性誘導体としては、通常有機化学の分野において用いられる、例えば活性エステル誘導体、活性アミド誘導体等が挙げられる。反応溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、THF、ジエチルエーテル、DMF、ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、トルエン等が挙げられる。反応時間は、通常1乃至12時間である。このようにして得られる化合物(6)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

【0089】

(工程5) 本工程は、塩基の存在下、上記工程4で得られた化合物(6)と化合物(7)とを反応させて、化合物(8)を製造する方法である。化合物(7)においてXは、脱離基を示すが、脱離基としては、例えば、低級アルコキシ基、塩素原子等が挙げられる。用いられる塩基としては、例えば、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられ、これらのうち、n-ブチルリチウムが好ましい。用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他

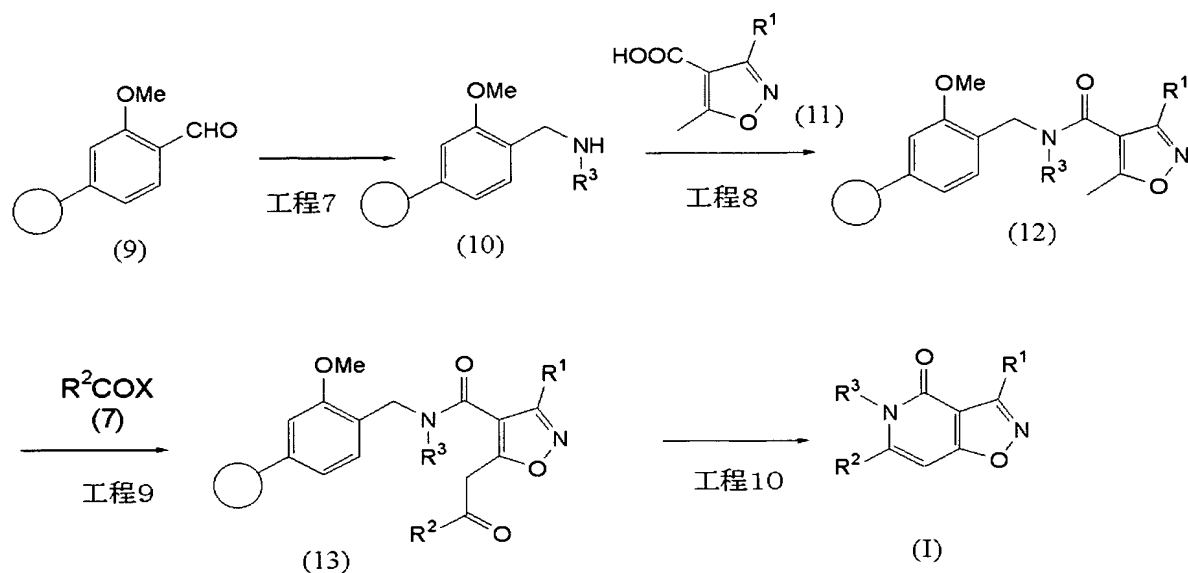
の反応条件により異なるが、化合物（６）１当量に対して、通常２乃至３当量である。用いられる化合物（７）の量は、化合物（６）１当量に対して、通常１．５乃至２．５当量である。反応溶媒としては、例えば、ＴＨＦ、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等が挙げられる。反応時間は、通常１乃至５時間である。このようにして得られる化合物（８）は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

【００９０】

（工程６）本工程は、酸の存在下、上記工程５で得られた化合物（８）を加熱還流することにより分子内環化反応に付し、化合物（Ｉ）を製造する方法である。用いられる酸としては、例えば、パラトルエンスルホン酸、塩酸、硫酸等が挙げられ、これらのうち、パラトルエンスルホン酸が好ましい。用いられる酸の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物（８）１当量に対して、通常１乃至２当量である。反応溶媒としては、通常ＴＨＦ、ジオキサン、トルエン等が挙げられる。反応時間は、通常１乃至２０時間、好ましくは１乃至５時間である。このようにして得られる化合物（Ｉ）は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【００９１】

また、本発明の化合物（Ｉ）は、固相反応を用いることによって、以下の方法によっても製造することができる。



【0092】

[式中、

【0093】

【化8】



【0094】

は、固相担体を示し、その他の記号は前記と同意義を示す]

(工程7) 本工程は、アルデヒド基を有した固相担体(9)と1級アミン化合物R³NH₂とを反応させることにより、化合物(10)を製造する方法である。当該アルデヒド基を有した固相担体としては、例えば市販のArgoGel-MB-CHO ResinTM等が挙げられる。本反応は、自体公知の還元的アミノ化反応であり、文献記載の方法(ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー(J. Org. Chem.)、第60巻、第5742頁、1995年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。用いられるアミンとしては、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン等が挙げられ、これらのうち、メチルアミンが好ましい。用いられる当該1級アミンの量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、固相担体(9)1当量に対して、通常3乃至10当量である。用いられる還元剤としては、例えば、NaBH(OAc)₃、NaBH₄、NaCNBH₃等が

挙げられ、これらのうち、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ が好ましい。用いられる当該還元剤の量は、化合物(9) 1当量に対して、通常3乃至10当量である。反応溶媒としては、通常、DMF、THF、塩化メチレン、MeOH、エタノール、トルエン、ベンゼン等、或いはこれらの混合溶媒が挙げられる。また、当該反応溶媒にさらに、当該反応溶媒の1/50乃至1/10の用量の酸を加えて、当該反応を行ってもよい。当該酸としては、例えば酢酸等が挙げられる。このようにして得られる固相担体(10)は、例えば、DMF、MeOH、EtOH、THF、塩化メチレン、クロロホルム等、或いはこれらの混合溶媒で洗浄することにより余分な試薬等を除去することができる。

【0095】

(工程8) 本工程は、上記工程7で得られた固相担体(10)とイソキサゾールカルボン酸(11)又はその反応性誘導体とを反応させて、化合物(12)を製造する方法である。具体的には、本反応は、通常のアミド形成反応を行えばよく、即ち、当業者に周知の縮合剤を用いて行うか、或いは、当業者に利用可能なエステル活性化方法、混合酸無水物法、酸クロリド法、カルボジイミド法等により行うことができる。このようなアミド形成試薬としては、例えば、DCC、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン、1-シクロヘキシル-3-(2-モルホルルエチル)カルボジイミド、CDI、ジフェニルリン酸アジド、塩化2-クロロ-1, 3-ジメチル-2-イミダゾリウム、PyBrop、シアノリン酸ジエチル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩等が挙げられ、これらのアミド形成試薬のうち、塩化2-クロロ-1, 3-ジメチル-2-イミダゾリウムが好ましい。用いられるカルボン酸又はその反応性誘導体の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物(10) 1当量に対して、通常3乃至10当量、好ましくは3乃至5当量である。また、用いられる当該アミド形成試薬の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物(10) 1当量に対して、通常3乃至10当量、好ましくは3乃至5当量である。反応溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、THF、ジエチルエーテル、DMF、ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、トルエン

等が挙げられる。反応時間は、通常 1 乃至 2 0 時間である。このようにして得られる固相担体 (1 2) は、例えば、DMF、Me OH、E t OH、THF、塩化メチレン、クロロホルム等、或いはこれらの混合溶媒で洗浄することにより余分な試薬等を除去することができる。

【0 0 9 6】

(工程 9) 本工程は、上記工程 8 で得られた固相担体 (1 2) のイソキサゾールの 5 位のメチル基を塩基の存在下、脱プロトン化して、次いで当該脱プロトン化された固相担体とアリール又はヘテロアリールエステル化合物 (7) とを反応させることにより化合物 (1 3) を製造する方法である。用いられる塩基としては、例えば、 $n\text{-BuLi}$ 、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられ、これらのうち、カリウムヘキサメチルジシラジドが好ましい。用いられる塩基の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、化合物 (1 2) 1 当量に対して通常 3 乃至 1 0 当量である。用いられるエステルの量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、化合物 (1 2) 1 当量に対して通常 3 乃至 1 0 当量である。アリール又はヘテロアリールエステル化合物 (7) は、当該アリール基又はヘテロアリール基上に電子吸引基又は電子供与基を有していてもよい。当該アリール又はヘテロアリールエステル化合物 (7) は、市販のアリールカルボン酸又はヘテロアリールカルボン酸とトリメチルシリルジアゾメタンとを反応させることによって製造することができる。このようにして得られる化合物 (1 3) は、例えば、DMF、Me OH、E t OH、THF、塩化メチレン、クロロホルム等、或いはこれらの混合溶媒で洗浄することにより余分な試薬等を除去することができる。

【0 0 9 7】

(工程 1 0) 本工程は、上記工程 9 で得られた化合物 (1 3) と酸とを反応させることにより、イソキサゾール誘導体を固相担体から遊離させると同時に、分子内環化反応をさせることによって、イソキサゾロピリドン誘導体 (I) を製造する方法である。当該固相担体からの遊離反応は、通常の固相反応で用いられる固相担体から化合物を遊離する方法、それに準じた方法又はこれらと常法とを組

み合わせることにより行うことができる。イソキサゾロピリドン誘導体 (I) は、具体的には、例えば、化合物 (13) を有機酸を含有する不活性有機溶媒中で、室温下処理することによって製造することができる。当該有機酸としては、例えば、TFA 等が挙げられる。また、当該不活性有機溶媒としては、例えば、塩化メチレン等が挙げられる。用いられる当該有機酸／不活性溶媒の容積比率は、通常 10 乃至 100%、好ましくは 20 乃至 50% である。さらに、当該分子内環化反応を完結させるために、固相担体を濾別後、濾液を減圧濃縮して、当該濾液にさらに 90% TFA／塩化メチレンを加えて、当該反応液を室温にて、1 乃至 48 時間、好ましくは 2 乃至 24 時間攪拌してもよい。このようにして得られる化合物 (I) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【0098】

式 (I) (又は式 (I-a)) で表される化合物は、常法に従って医薬として許容されうる塩とすることができる。具体的には、上記式 (I) (又は式 (I-a)) の化合物が、当該分子内に、アミノ基等の塩基性基を有している場合には、当該化合物を酸で処理することにより、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。また、例えば R^1 の置換基がカルボキシル基等の酸性基を有する場合には、当該化合物を塩基で処理することによっても、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。更に、当該塩から遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

【0099】

次に一般式 (I) で表される本発明の化合物が示すメタボトロピックグルタミン酸受容体阻害作用及びその試験方法を示す。

【0100】

一般式 (I) で表される本発明の化合物が、優れたメタボトロピックグルタミン酸受容体阻害作用を示すことは、例えば以下に示す試験方法 1 によって実証される。

【0101】

(試験方法 1) メタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗作用

L I P O F E C T A M I N E (G i b c o B R L社製)を使用して、ザ ジャーナル オブ バイオケミストリー (J. B i o l. C h e m.)、N. O k a m o t o等、第269巻、第1231頁-第1236頁、1994年、に記載のラットメタボトロピックグルタミン酸受容体7aのcDNAをCHO細胞にトランスフェクトし、ラットメタボトロピックグルタミン酸受容体7a安定発現株を得た。メタボトロピックグルタミン酸受容体7aをトランスフェクトされたCHO細胞にさらにザ ジャーナル オブ バイオケミストリー (J. B i o l. C h e m.)、S. O f f e r m a n n s、M. I. S i m o n、第270巻、第15175頁-第15180頁、1995年に記載のG15cDNAをトランスフェクトし、ラットメタボトロピックグルタミン酸受容体7aとG15を安定に発現する株を得た。メタボトロピックグルタミン酸受容体7aとG15を安定に発現するCHO細胞をF l u o - 3 A M (最終濃度4 μ M) とともに37℃で1時間インキュベートし、検定バッファ (2.5mM p r o b e n e c i d及び20mM H E P E S (N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホニックアシッド) を含む1Xハンクス塩) で4回洗浄したのち、この細胞に対して $[Ca^{2+}]_i$ 測定を実施した。 $[Ca^{2+}]_i$ 測定は、蛍光定量イメージングプレートリーダー (F L I P R、M o l e c u l a r D e v i c e社) を使用して実施した。L - A P 4 0.5mMを作用薬として使用して拮抗物質の能力を測定した。

【0102】

上記ハンクス塩とは、ハンクス平衡塩 (H a n k ' s B a l a n c e d S a l t S o l u t i o n) G i b u c o B R L 14065-056 10Xを10倍希釈することによって得られる。用いるハンクス塩の最終濃度は、以下の通りである。

C a C l ₂ : 0.14 g / l

K C l : 0.4 g / l

K H ₂ P O ₄ : 0.06 g / l

M g C l ₂ · 6 H ₂ O : 0.1 g / l

M g S O ₄ · 7 H ₂ O : 0.1 g / l

NaCl : 8 g / l

Na₂HPO₄ · 7H₂O : 0.09 g / l

D-glucose : 1 g / l

作用薬を投与する5分前に、種々の濃度の被験化合物を細胞に投与した。

【0103】

【表1】

表1：メタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗作用

被験化合物	IC ₅₀ (nM)
製造例2の化合物	41.5
製造例8の化合物	7.65
製造例32の化合物	10.45
製造例34の化合物	22

【0104】

上記表1に示す通り、本発明化合物は、優れたメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗活性を有する。

【0105】

ラットメタボトロピックグルタミン酸受容体7aを安定に発現しているCHO細胞を検定バッファー (Locke's buffer及び1mM IBMX (3-イソブチル-1-メチルキサンチン)) とともに37℃で10分間インキュベートし、種々の濃度の被験化合物を細胞に適用してさらに10分間インキュベートした。アゴニスト (L-AP4 0.5mM) 及び10Mホルスコリンを投与後20分後に、この細胞の細胞内cAMPを測定した。cAMP測定は、cA

MP EIAシステム (Amersham Pharmacia Biotech 社、英国バッキンガムシャー Little Chalfont) を使用した。

【0106】

以上の結果、一般式 (I) で表されるイソキサゾロピリドン誘導体は、メタボトロピックグルタミン酸受容体、中でもメタボトロピックグルタミン酸受容体 7 が関与すると考えられる疾患、例えば不安症、心身症、強迫性神経症、二極性障害、鬱病、摂食障害、精神分裂病、てんかん等の各種精神疾患、例えばアルツハイマー病、多発梗塞性痴呆症等の各種痴呆症或いは注意・認知機能障害、例えばパーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症等の退行性運動疾患、例えば脳梗塞、一過性脳虚血発作、或いは頭部外傷等による神経学的疾患、或いは神経障害、癌等による急性、持続性疼痛等の処置剤として有用である。

【0107】

一般式 (I) で表されるイソキサゾロピリドン誘導体は、経口又は非経口的に投与することができる。本発明に係る化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ、薬剤学的に許容される添加剤を加えて各種製剤化の後投与することも可能である。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、アオルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルデキストリン等が挙げられる。

【0108】

これらの添加剤との混合物として、製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは座剤等の固形剤；又は例えばシロップ剤、エ

リキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤の分野において通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤にあつては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

【0 1 0 9】

これらの製剤は、本発明に係る化合物を全薬剤 1. 0 乃至 1 0 0 重量%、好ましくは 1. 0 乃至 6 0 重量%の割合で含有することができる。

【0 1 1 0】

本発明に係る化合物を例えば臨床の場で使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする処置効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人 1 日あたり、0 1. 乃至 1 0 0 m g / k g を 1 乃至数回に分けて、また非経口投与の場合は、0. 0 0 1 乃至 1 0 m g / k g を 1 乃至数回に投与するのが好ましい。

【0 1 1 1】

【実施例】

以下において、製剤例、製造例、参考例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0 1 1 2】

製剤例 1

製造例 1 の化合物 1 0 部、重質酸化マグネシウム 1 5 部及び乳糖 7 5 部を均一に混合して、3 5 0 μ m 以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とした。

【0 1 1 3】

製剤例 2

製造例 1 の化合物 4 5 部、澱粉 1 5 部、乳糖 1 6 部、結晶性セルロース 2 1 部、ポリビニルアルコール 3 部及び蒸留水 3 0 部を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して直径 1 4 1 0 乃至 1 7 7 μ m の大きさの顆粒剤とした。

【0 1 1 4】

製剤例 3

製剤例 2 と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤 9 6 部に対してステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し直径 1 0 mm の錠剤を作製した。

【 0 1 1 5 】

製剤例 4

製剤例 2 の方法で得られた顆粒剤 9 0 部に対して結晶性セルロース 1 0 部及びステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し、直径 8 mm の錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製した。

【 0 1 1 6 】

下記に核磁気共鳴スペクトルにおける略号の意味を示す。

s : シングレット

d : ダブレット

d d : ダブルダブレット

t : トリプレット

m : マルチプレット

b r : ブロード

q : クインテット

J : カップリング定数

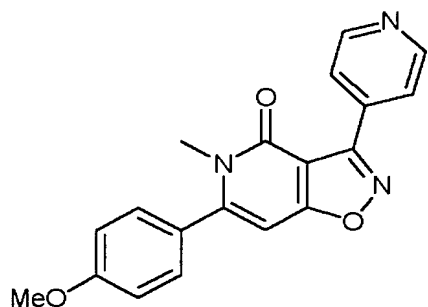
H z : ヘルツ

製造例 1

5-メチル-6-(4-メトキシフェニル)-3-ピリジン-4-イル-イソキサゾロ [4, 5 c] ピリジン-4 (5 H) -オンの合成

【 0 1 1 7 】

【化9】



【0118】

参考例6で得られた5-(4-メトキシフェニルカルボニルメチル)-3-(ピリジン-4-イル)-N-メチル-4-イソキサゾールカルボキサミド(52 mg, 0.15 mmol)のTHF溶液(5 ml)に、パラトルエンスルホン酸一水和物(25 mg)を加え、その反応液を5時間加熱還流した。反応液を飽和重曹水及びクロロホルムの混合溶媒に注ぎ、有機層を分離した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Wakogel RC-300 溶出溶媒; クロロホルム-MeOH (50:1))で精製し、表題化合物を得た(30 mg、収率60%)。

【0119】

上記製造例1で得られた化合物のNMR及びMassデータを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.45 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.56 (s, 1H), 7.03 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 8.30 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 8.80 (d, $J=6.2$ Hz, 2H)

ESI-MS (m/e): $(\text{M}+\text{H})^+=334$

参考例1乃至6及び製造例1の方法、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより下記に示した製造例2乃至12の化合物を合成することができる。

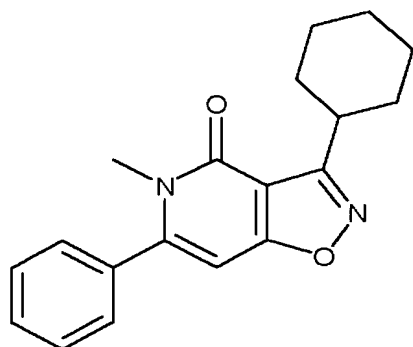
【0120】

製造例2

3-シクロヘキシル-5-メチル-6-フェニルイソキサゾロ [4, 5 c] ピリジン-4 (5 H) -オンの合成

【0121】

【化10】



【0122】

上記製造例2で得られた化合物のNMR及びMassデータを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.32-1.60 (m, 3H)、1.72-1.94 (m, 5H)、2.07-2.18 (m, 2H)、3.27 (tt, $J=3.0\text{ Hz}$, 11.6 Hz , 1H)、3.38 (s, 3H)、6.46 (s, 1H)、7.35-7.39 (m, 2H)、7.48-7.53 (m, 3H)

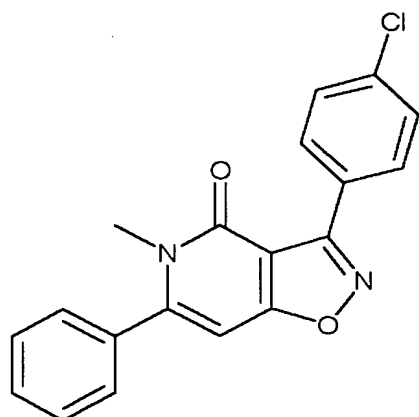
ESI-MS (m/e): ($M+H$) $^+=309$

製造例3

3-(4-クロロフェニル)-5-メチル-6-フェニルイソキサゾロ [4, 5 c] ピリジン-4 (5 H) -オンの合成

【0123】

【化 1 1】



【0124】

上記製造例 3 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.42 (s, 3H),
6.55 (s, 1H), 7.38–7.44 (m, 2H), 7.46–7.56
(m, 5H), 8.29–8.34 (m, 2H)

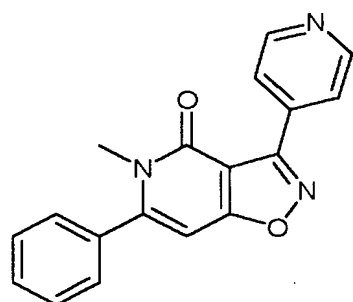
ESI-MS (m/e): ($M+H$) $^+$ = 337

製造例 4

5-メチル-3-ピリジン-4-イル-6-フェニルイソキサゾロ [4, 5c]
ピリジン-4 (5H) -オンの合成

【0125】

【化 1 2】



【0126】

上記製造例 4 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.43 (s, 3H),
6.59 (s, 1H), 7.38–7.46 (m, 2H), 7.50–7.5

8 (m, 3 H), 8.28-8.33 (m, 2 H), 8.77-8.83 (m, 2 H)

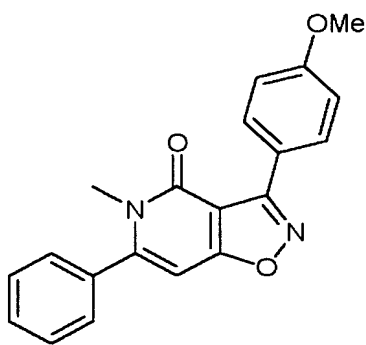
ESI-MS (m/e) : (M+H)⁺ = 304

製造例 5

3-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-6-フェニルイソキサゾロ [4, 5c] ピリジン-4 (5H) -オンの合成

【0127】

【化13】



【0128】

上記製造例 5 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.41 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 6.53 (s, 1 H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.34-7.44 (m, 2 H), 7.49-7.55 (m, 3 H), 8.33 (d, J = 9.0 Hz, 2 H)

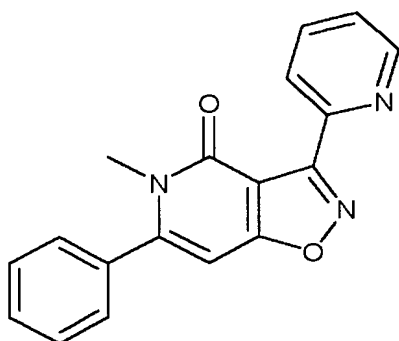
ESI-MS (m/e) : (M+H)⁺ = 333

製造例 6

5-メチル-3-ピリジン-2-イル-6-フェニルイソキサゾロ [4, 5c] ピリジン-4 (5H) -オンの合成

【0129】

【化 14】



【0130】

上記製造例 6 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.42 (s, 3H), 6.58 (s, 1H), 7.39–7.46 (m, 3H), 7.51–7.57 (m, 3H), 7.90 (dt, $J=1.8\text{ Hz}$, 7.7 Hz , 1H), 8.58 (dt, $J=1.1\text{ Hz}$, 7.7 Hz , 1H), 8.82–8.86 (m, 1H)

ESI-MS (m/e): $(\text{M}+\text{H})^+=304$

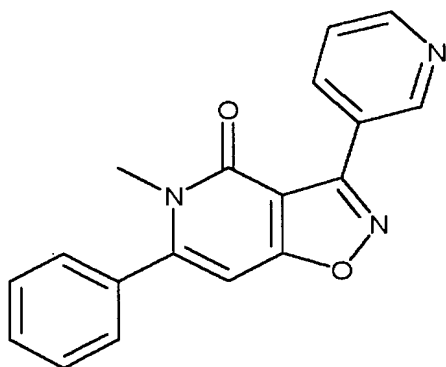
製造例 7

5-メチル-3-ピリジン-3-イル-6-フェニルイソキサゾロ [4, 5c]

ピリジン-4 (5H) -オンの合成

【0131】

【化 15】



【0132】

上記製造例 7 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.42 (s, 3H),
6.58 (s, 1H), 7.37–7.48 (m, 3H), 7.49–7.58 (m, 3H), 8.71–8.79 (m, 2H), 9.41–9.46 (m, 1H)

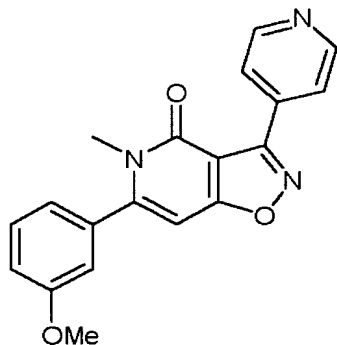
ESI-MS (m/e): $(M+H)^+ = 304$

製造例 8

5-メチル-6-(3-メトキシフェニル)-3-ピリジン-4-イル-イソキサゾロ [4, 5c] ピリジン-4 (5H)-オンの合成

【0133】

【化16】



【0134】

上記製造例 8 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.44 (s, 3H),
3.87 (s, 3H), 6.59 (s, 1H), 6.91–6.93 (m, 1H),
6.95–7.00 (m, 1H), 7.04–7.09 (m, 1H),
7.42–7.47 (m, 1H), 8.30 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 8.80 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H)

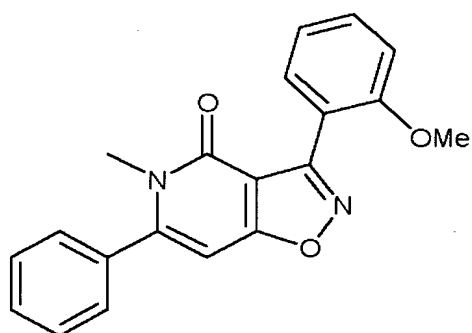
ESI-MS (m/e): $(M+H)^+ = 334$

製造例 9

5-メチル-3-(2-メトキシフェニル)-6-フェニルイソキサゾロ [4, 5c] ピリジン-4 (5H)-オンの合成

【0135】

【化17】



【0136】

上記製造例9で得られた化合物のNMR及びMassデータを下記に示す。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.33 (s, 3H),
3.87 (s, 3H), 6.52 (s, 1H), 7.04–7.10 (m, 2H),
7.36–7.44 (m, 2H), 7.46–7.56 (m, 5H)

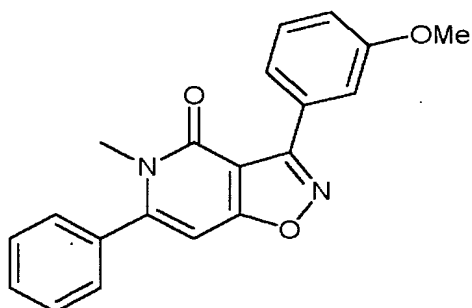
ESI-MS (m/e): (M+H) $^+$ =333

製造例10

5-メチル-3-(3-メトキシフェニル)-6-フェニルイソキサゾロ[4,5c]ピリジン-4(5H)-オンの合成

【0137】

【化18】



【0138】

上記製造例10で得られた化合物のNMR及びMassデータを下記に示す。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.41 (s, 3H),
3.91 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 7.04–7.09 (m, 1H),
7.38–7.46 (m, 3H), 7.50–7.56 (m, 3H),

7.91-7.97 (m, 2H)

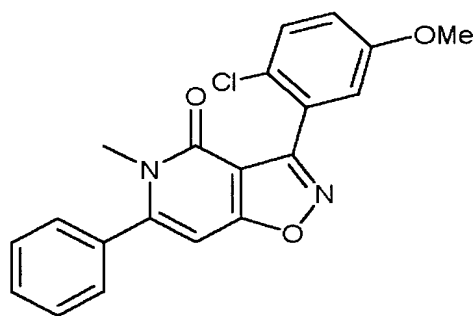
ESI-MS (m/e) : (M+H)⁺ = 333

製造例 11

3-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-5-メチル-6-フェニルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成

【0139】

【化19】



【0140】

上記製造例 11 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.69 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 3.1 Hz, 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50-7.55 (m, 3H)

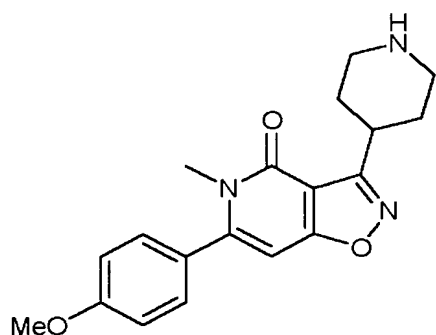
ESI-MS (m/e) : (M+H)⁺ = 367

製造例 12

5-メチル-6-(3-メトキシフェニル)-3-(ピペリジン-4-イル)イソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成

【0141】

【化 20】



【0142】

上記製造例 12 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.88–2.02 (m, 2H), 2.08–2.18 (m, 2H), 2.80–2.90 (m, 2H), 3.20–3.28 (m, 2H), 3.35–3.45 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 7.01 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)

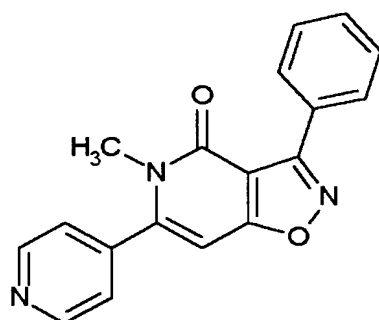
ESI-MS (m/e): $(M+H)^+=340$

製造例 13

5-メチル-3-フェニル-6-ピリジン-4-イルイソキサゾロ [4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成

【0143】

【化 21】



【0144】

参考例 7 で得られたレジン 40 mg (0.016 mmol) を THF 0.5 ml に懸濁させた後に、0.5 M カリウムヘキサメチルジシラジドのトルエン溶液

1. 0 ml を加え、室温にて 20 分撹拌した。この中に、ニコチン酸メチルエステル 5.7 mg (5.7 mg, 0.048 mmol) を加え、反応液をさらに室温にて 2 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、残ったレジンを DMF、MeOH、THF、塩化メチレンの順で、2 回ずつ洗浄した。得られたレジンに 50% TFA/塩化メチレン溶液を加え、当該反応液を室温にて 2 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、塩化メチレンで洗浄後、得られた濾液を減圧下、濃縮した。得られた残渣に 90% TFA/塩化メチレン溶液を加え、当該反応液を室温にて 12 時間放置した後、減圧下濃縮して、表題化合物を得た (3.0 mg、収率 63%)。

【0145】

上記製造例 13 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.42 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.36 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 7.48–7.55 (3H, m), 8.25–8.30 (2H, m), 8.83 (2H, d, $J=6.0$ Hz)

ESI-MS (m/e): $(M+H)^+=304$

製造例 13 の方法、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより下記に示した製造例 14 乃至 38 の化合物を合成することができる。

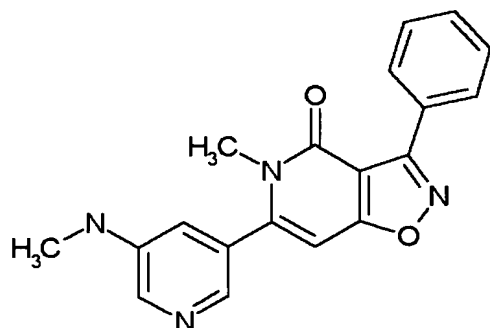
【0146】

製造例 14

5-メチル-6-[5-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル]-3-フェニルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成

【0147】

【化 22】



【0148】

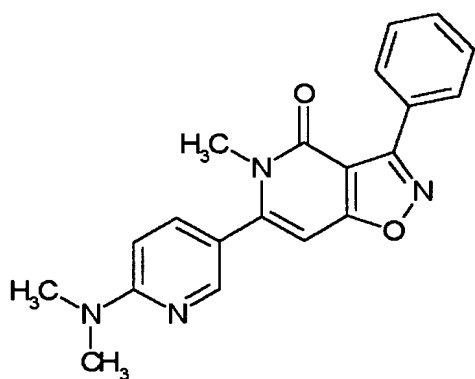
上記製造例 14 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 Hz, CDCl_3) δ ppm: 2.93 (3H, brs), 3.45 (3H, s), 4.09 (1H, m), 6.38 (1H, dd, $J = 2.7, 1.9$ Hz), 6.58 (1H, s), 7.48–7.56 (3H, m), 8.00 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.26–8.30 (2H, m)

ESI-MS (m/e): $(M+H)^+ = 333$

製造例 15

6-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]-5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成



【0149】

上記製造例 15 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 Hz, CDCl_3) δ ppm: 3.18 (6H, s), 3.49 (3H, s), 6.53 (1H, s), 6.60 (1H, dd, $J = 8$

. 9, 0.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.48-7.55 (3H, m), 8.24 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.25-8.31 (2H, m)

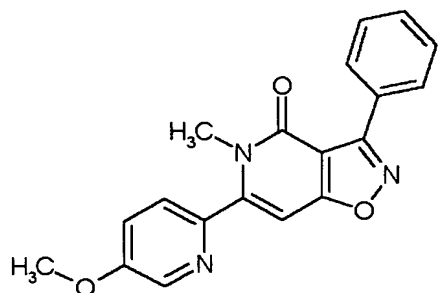
ESI-MS (m/e) : (M+H)⁺ = 347

製造例 16

6-(5-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成

【0150】

【化23】



【0151】

上記製造例 16 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

¹H NMR (300 Hz, CDCl₃) δ ppm: 3.50 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.35 (1H, dd, J = 8.6, 2.9 Hz), 7.48-7.55 (4H, m), 8.29 (2H, m), 8.45 (1H, d, J, 2.9 Hz)

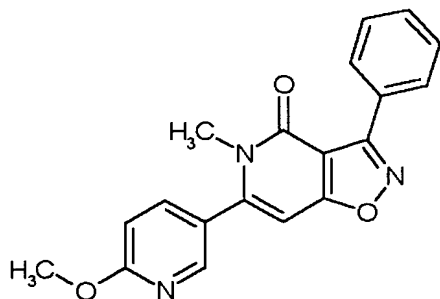
ESI-MS (m/e) : (M+H)⁺ = 334

製造例 17

6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成

【0152】

【化 24】



【0153】

上記製造例 17 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 Hz, CDCl_3) δ ppm: 3.45 (3H, s), 4.03 (3H, s), 6.55 (1H, s), 6.90 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.52 (3H, m), 7.62 (1H, dd, $J=8.6, 2.5$ Hz), 8.25–8.30 (3H, m)

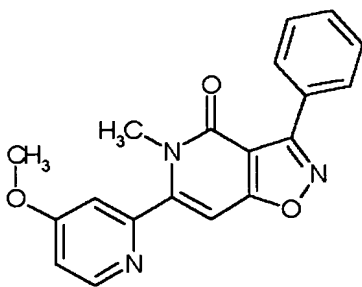
ESI-MS (m/e): ($M+H$) $^+=334$

製造例 18

6-(4-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成

【0154】

【化 25】



【0155】

上記製造例 18 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.48 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.64 (1H, s), 6.93 (1H, dd, $J=5$

. 5, 2.1 Hz), 7.04 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.51 (3H, m), 8.29 (2H, m), 8.57 (1H, d, $J=5.5$ Hz)

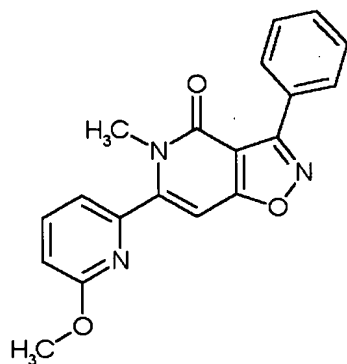
ESI-MS (m/e): $(M+H)^+=334$

製造例 19

6-(6-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成

【0156】

【化26】



【0157】

上記製造例 19 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 Hz, CDCl_3) δ ppm: 3.54 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.66 (1H, s), 6.89 (1H, dd, $J=8.4, 0.8$), 7.12 (1H, dd, $J=7.2, 0.8$ Hz), 7.50-7.55 (3H, m), 7.74 (1H, dd, $J=8.4, 7.2$ Hz), 8.27-8.32 (2H, m)

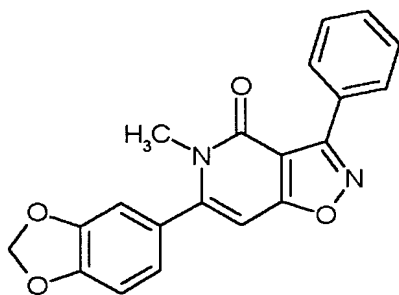
ESI-MS (m/e): $(M+H)^+=334$

製造例 20

6-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成

【0158】

【化 27】



【0159】

上記製造例 20 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.44 (3H, s), 6.08 (2H, s), 6.53 (1H, s), 6.85 (1H, dd, $J=1.7, 0.7$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=7.9, 1.7$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J=7.9, 0.7$ Hz), 7.49–7.55 (3H, m), 8.27–8.31 (2H, m)

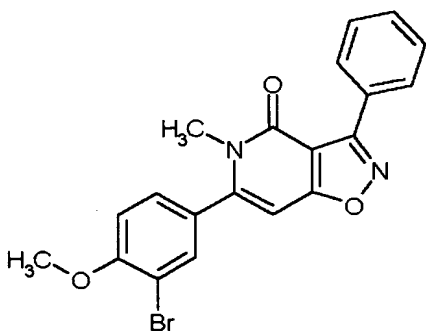
ESI-MS (m/e): $(\text{M}+\text{H})^+=347$

製造例 21

6-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)-5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成

【0160】

【化 28】



【0161】

上記製造例 21 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.44 (3H, s),

4.00 (3H, s), 6.54 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J=8.5, 2.2$ Hz), 7.50-7.56 (3H, m), 7.63 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.28-8.31 (2H, m),

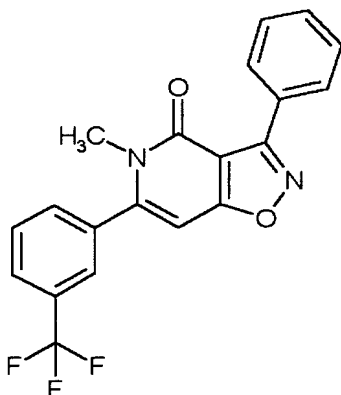
ESI-MS (m/e): $(M+H)^+=412$

製造例 22

5-メチル-3-フェニル-6-[3-(トリフルロメチル)フェニル]イソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成

【0162】

【化29】



【0163】

上記製造例 22 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.41 (3H, s), 6.58 (1H, s), 7.49-7.55 (3H, m), 7.63 (1H, m), 7.66-7.72 (2H, m), 7.82 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 8.27-8.32 (2H, m)

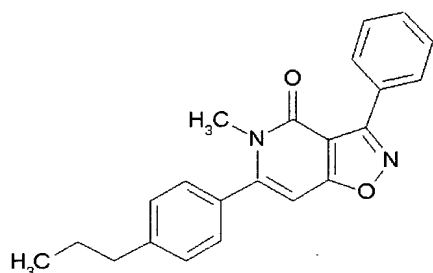
ESI-MS (m/e): $(M+H)^+=371$

製造例 23

5-メチル-3-フェニル-6-[4-プロピルフェニル]イソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成

【0164】

【化 30】



【0165】

上記製造例 23 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.99 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.70 (2H, m), 2.68 (2H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 3.43 (3H, s), 6.54 (1H, s), 7.32 (4H, m), 7.48–7.54 (3H, m), 8.27–8.32 (2H, m)

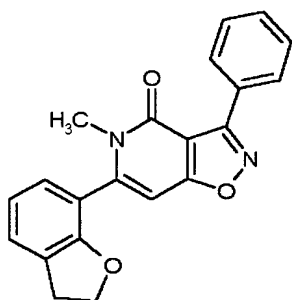
ESI-MS (m/e): $(M+H)^+ = 345$

製造例 24

6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)-5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成

【0166】

【化 31】



【0167】

上記製造例 5 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.32 (2H, t, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 3.45 (3H, s), 4.64 (2H, t, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 6.56 (1H, s), 6.98 (1H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 7.11 (1

H, dd, $J = 7.3, 1.2 \text{ Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J = 7.3, 1.2 \text{ Hz}$), 7.48–7.55 (3H, m), 8.26–8.32 (2H, m)

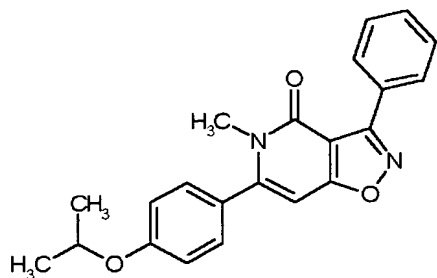
ESI-MS (m/e): $(M+H)^+ = 345$

製造例 25

6-(4-イソプロポキシフェニル)-5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ
[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成

【0168】

【化32】



【0169】

上記製造例 25 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.40 (6H, d, $J = 6.1 \text{ Hz}$), 3.44 (3H, s), 4.64 (1H, sex, 6.1 Hz), 6.53 (1H, s), 7.00 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.31 (2H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.47–7.57 (3H, m), 8.27–8.33 (2H, m)

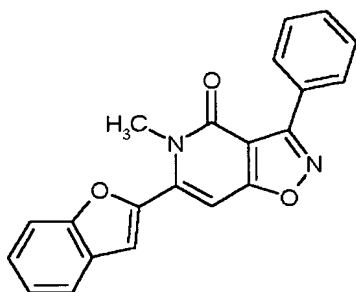
ESI-MS (m/e): $(M+H)^+ = 361$

製造例 26

6-(1-ベンゾフラン-2-イル)-5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ
[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成

【0170】

【化 3 3】



【0171】

上記製造例 26 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.73 (3H, s), 7.01 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J=0.9$ Hz), 7.36 (1H, ddd, $J=7.6, 7.2, 0.9$ Hz), 7.45 (1H, ddd, $J=8.3, 7.2, 1.3$ Hz), 7.53 (3H, m), 7.58 (1H, m), 7.70 (1H, dt, $J=8.3, 0.9$ Hz), 8.27–8.31 (2H, m)

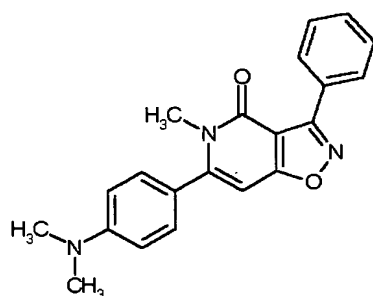
ESI-MS (m/e): $(M+H)^+=343$

製造例 27

6-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成

【0172】

【化 3 4】



【0173】

上記製造例 27 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.05 (6H, s), 3.48 (3H, s), 6.52 (1H, s), 6.78 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.27 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.49–7.56 (3H, m), 8.28–8.32 (2H, m)

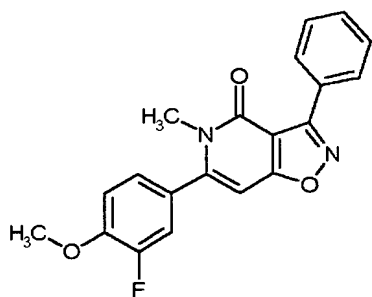
ESI-MS (m/e): $(M+H)^+=346$

製造例 28

6-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成

【0174】

【化35】



【0175】

上記製造例 28 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.43 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.53 (1H, s), 7.06–7.18 (3H, m), 7.49–7.55 (3H, m), 8.26–8.32 (2H, m)

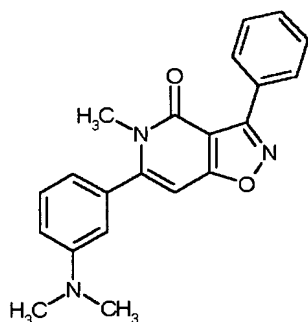
ESI-MS (m/e): $(M+H)^+=351$

製造例 29

6-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]-5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成

【0176】

【化 36】



【0177】

上記製造例 29 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.01 (6H, s), 3.44 (3H, s), 6.57 (1H, s), 6.65 (1H, dd, $J=0.9, 0.8$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J=7.5, 0.9$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J=8.5, 0.8$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J=8.5, 7.5$ Hz), 7.49–7.55 (3H, m), 8.28–8.32 (2H, m)

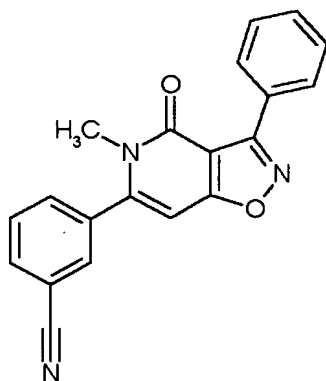
ESI-MS (m/e): $(M+H)^+=346$

製造例 30

3-(5-メチル-4-オキソ-3-フェニル-4,5-ジヒドロイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-6-イル)ベンズニトリルの合成

【0178】

【化 37】



【0179】

上記製造例 30 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.39 (3H, s),
6.54 (1H, s), 7.47-7.56 (3H, m), 7.64-7.71
(2H, m), 7.72 (1H, dd, $J=9.5, 1.2$ Hz), 7.88-
7.90 (1H, m), 8.24-8.31 (2H, m)

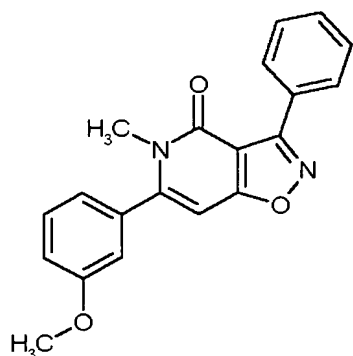
ESI-MS (m/e): $(M+H)^+=328$

製造例 31

6-(3-メトキシフェニル)-5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ [4,
5-c] ピリジン-4 (5H) -オンの合成

【0180】

【化 38】



【0181】

上記製造例 31 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.42 (3H, s),
3.87 (3H, s), 6.56 (1H, s), 6.91 (1H, m), 6.9
8 (1H, m), 7.07 (1H, m), 7.44 (1H, dd, $J=8.1,$
7.8 Hz), 7.49-7.55 (3H, m), 8.27-8.32 (2H,
m)

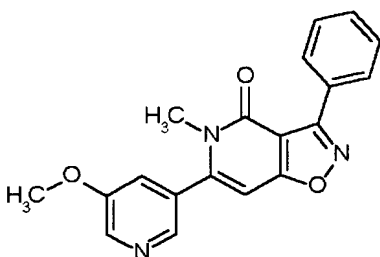
ESI-MS (m/e): $(M+H)^+=333$

製造例 32

6-(5-メトキシピリジン-3-イル)-5-メチル-3-フェニルイソキサ
ゾロ [4, 5-c] ピリジン-4 (5H) -オンの合成

【0182】

【化39】



【0183】

上記製造例32で得られた化合物のNMR及びMassデータを下記に示す。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.43 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.58 (1H, s), 7.23 (1H, dd, $J=2.8, 1.8\text{ Hz}$), 7.49–7.57 (3H, m), 8.26–8.32 (3H, m), 8.48 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$)

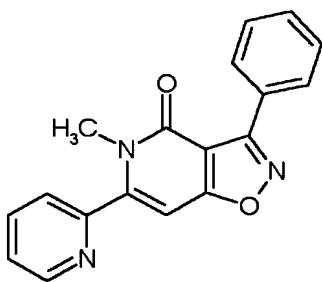
ESI-MS (m/e): $(\text{M}+\text{H})^+=333$

製造例33

5-メチル-3-フェニル-6-ピリジン-2-イル-イソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成

【0184】

【化40】



【0185】

上記製造例33で得られた化合物のNMR及びMassデータを下記に示す。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.49 (3H, s), 6.65 (1H, s), 7.46 (1H, ddd, $J=7.7, 4.8, 1.0$

H z), 7.49-7.57 (4 H, m), 7.90 (1 H, dt, J=1.8, 7.7 Hz), 8.26-8.31 (2 H, m), 8.78 (1 H, ddd, J=4.8, 1.8, 1.0 Hz)

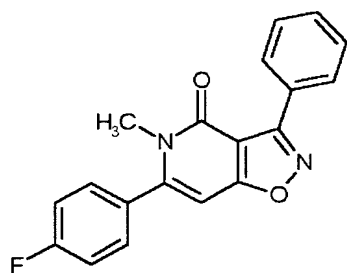
ESI-MS (m/e) : (M+H)⁺=304

製造例 34

6-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成

【0186】

【化41】



【0187】

上記製造例 34 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.40 (3 H, s), 6.53 (1 H, s), 7.23 (2 H, t, J=8.6 Hz), 7.41 (2 H, dd, J=8.6, 5.1 Hz), 7.50-7.57 (3 H, m), 8.27-8.32 (2 H, m)

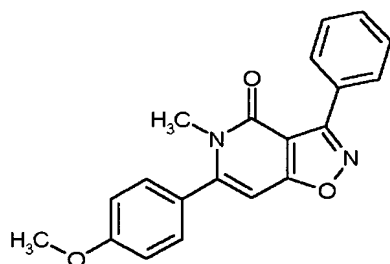
ESI-MS (m/e) : (M+H)⁺=321

製造例 35

6-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-3-フェニルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成

【0188】

【化 4 2】



【0189】

上記製造例 35 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.43 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.53 (1H, s), 7.03 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.33 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.48–7.55 (3H, m), 8.27–8.32 (2H, m)

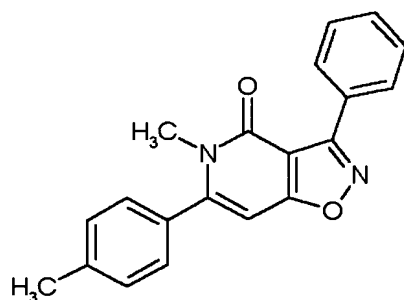
ESI-MS (m/e): $(M+H)^+=333$

製造例 36

5-メチル-6-(4-メチルフェニル)-3-フェニルイソキサゾロ[4,5-c]ピリジン-4(5H)-オンの合成

【0190】

【化 4 3】



【0191】

上記製造例 36 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.45 (3H, s), 3.42 (3H, s), 6.53 (1H, s), 7.24–7.37 (4H, m), 7.48–7.56 (3H, m), 8.26–8.31 (2H, m)

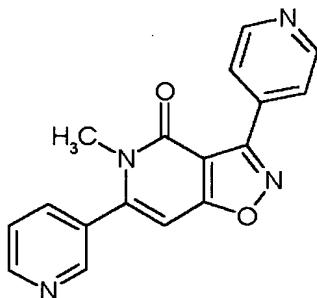
ESI-MS (m/e) : $(M+H)^+ = 317$

製造例 37

5-メチル-6-ピリジン-3-イル-3-ピリジン-4-イル-イソキサゾロ
[4, 5-c] ピリジン-4 (5H) -オンの合成

【0192】

【化44】



【0193】

上記製造例 37 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.45 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.48-7.54 (1H, m), 7.75-7.81 (1H, m), 8.28 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 8.74 (1H, dd, $J=2.3, 0.8$ Hz), 8.78-8.84 (3H, m)

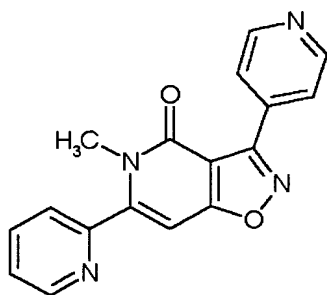
ESI-MS (m/e) : $(M+H)^+ = 305$

製造例 38

5-メチル-6-ピリジン-2-イル-3-ピリジン-4-イル-イソキサゾロ
[4, 5-c] ピリジン-4 (5H) -オンの合成

【0194】

【化 4 5】



【0195】

上記製造例 38 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.51 (3H, s), 6.62 (1H, s), 7.46–7.51 (1H, m), 7.53–7.58 (1H, m), 7.90–7.96 (1H, m), 8.28 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 8.74 (1H, dd, $J=2.3, 0.8$ Hz), 8.78–8.84 (2H, m)

ESI-MS (m/e): $(\text{M}+\text{H})^+=305$

なお、製造例 20、22、24、25、26、27、28、29 及び 31 の化合物は、分取用薄層クロマトグラフィー (KieselgelTM 60 F254, Art 5744 (メルク社製) ヘキサン/酢酸エチル=1/1) にて精製した。

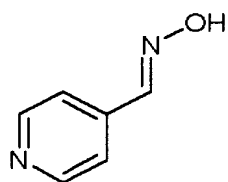
【0196】

参考例 1

ピリジン-4-アルドキシムの合成

【0197】

【化 4 6】



【0198】

イソニコチンアルデヒド (5.4 g, 50 mmol) と塩酸ヒドロキシルアミ

ン (4.2 g, 61 mmol) とを MeOH 水の混合溶媒に溶解し、反応液を 5 時間加熱還流し、冷却後、減圧下溶媒を留去する。残渣に飽和重曹水を加えて、酢酸エチルで有機層を抽出し、集めた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮して、表題化合物を得た (5.6 g、収率 94%)。また、上記ピロリジン-4-アルドキシムは、市販品を用いてもよい。

【0199】

上記参考例 1 で得られた化合物の NMR データを下記に示す。

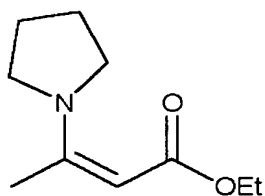
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.51 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.64 (d, $J=6.1$ Hz, 2H)

参考例 2

エチル-3-ピロリジノクロトナートの合成

【0200】

【化 47】



【0201】

アセト酢酸エチル (13 ml, 102 mmol) とピロリジン (8.5 ml, 102 mmol) をトルエンに溶解し、2 時間共沸した。続いて、減圧下溶媒を除去して、表題化合物を得た (18.3 g、収率 98%)。また、エチル-3-ピロリジノクロトナートは市販品を用いてもよい。

【0202】

上記参考例 2 で得られた化合物の NMR データを下記に示す。

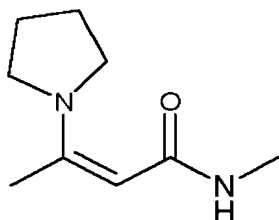
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.83-2.03 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 3.20-3.43 (m, 4H), 4.09 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.47 (s, 1H)

参考例 3

N-メチル-3-ピロリジン-クロトンアミドの合成

【0203】

【化48】



【0204】

メチル アセトアセトアミドの水溶液 (1.5 g、約 13 mmol) をトルエン (20 ml) に溶かし、これにピロリジン (1.6 mL、20 mmol) を室温で加えた後、2 時間加熱還流した。反応液を 0 度に冷やし、生成した固体を濾取、洗浄後、減圧下乾燥し目的物を 1.1 g (6.5 mmol、50%) 得た。

【0205】

上記参考例 3 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 1.88–1.92 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.79 (d, $J=5.2$ Hz, 3H), 3.24 (br, 4H), 4.30 (s, 1H), 4.90 (br, 1H)

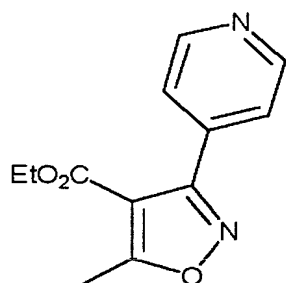
ESI-MS (m/e): (M+H)⁺ = 169

参考例 4

4-エトキシカルボニル-5-メチル-3-ピリジン-4-イル-イソキサゾールの合成

【0206】

【化49】



【0207】

N-クロロコハク酸イミド (2.66 g, 20 mmol) をクロロホルム (12 ml) に溶解し、これにピリジン (0.125 ml) 及び上記参考例 1 で得られたピリジン-4-アルドキシム (2.4 g) のクロロホルム溶液 (36 ml) を室温に加え、30 分攪拌した。続いて参考例 2 で得られたエチル-3-ピロリジノクロトナート (3.6 g, mmol) のクロロホルム溶液 (2 ml) を加えた後、反応溶液を 50 度に昇温し、トリエチルアミン (2.7 ml) のクロロホルム溶液 (9 ml) を 1 時間かけて滴下し、50℃で終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却後、飽和重曹水に移しクロロホルムで抽出し、集めた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel RC-300 溶出溶媒; ヘキサン-酢酸エチル (3:1)) により精製して、表題化合物を異性体混合物として得た (1.8 g、収率 39%)。

【0208】

上記参考例 4 で得られた化合物の NMR データを下記に示す。

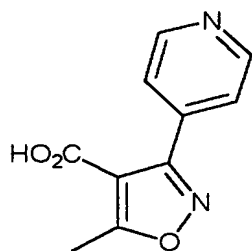
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 4.27 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 8.72 (d, $J=6.0$ Hz, 2H)

参考例 5

5-メチル-3-ピリジン-4-イル-4-イソキサゾールカルボン酸の合成

【0209】

【化50】



【0210】

上記参考例 4 で得られた 4-エトキシカルボニル-5-メチル-3-ピリジン-4-イル-イソキサゾールを MeOH (3 ml) に溶解し、この反応液に 3 M 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加えて、反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。次いで、この反応液に、1 M HCl 水溶液 (15 ml) を氷冷下に加え反応液を中和した。生成した固体を濾取し、固体を水で洗浄した後、減圧下乾燥して表題化合物 (1.3 g、収率 82%) を得た。

【0211】

上記参考例 5 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 2.71 (s, 3H), 7.74 (br, 2H), 8.62 (br, 2H)

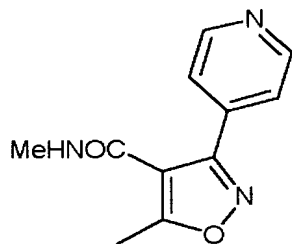
ESI-MS (m/e): (M-H)⁻ = 204

参考例 6

N, 5-ジメチル-3-フェニル-4-イソキサゾールカルボキサミドの合成

【0212】

【化 51】



【0213】

上記参考例 5 で得られた 5-メチル-3-ピリジン-4-イル-4-イソキサゾールカルボン酸 (500 mg, 2.5 mmol) を N, N-ジメチルギ酸アミド (10 ml) に溶解し、この溶液に塩酸メチルアミン (333 mg, 4.9 mmol)、HOBt (496 mg, 3.7 mmol)、WSC (702 mg, 3.7 mmol) 及びトリエチルアミン (1.02 ml, 7.3 mmol) を加え、その反応混合液を室温で 5 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に移し、有機層を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和重曹水で洗浄後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに

より精製し、表題化合物を得た (360 mg, 収率 66%)。

【0214】

また、参考例 6 の化合物は、以下の方法によっても製造することができる。

【0215】

N-クロロコハク酸イミド (292 mg, 2.2 mmol) をクロロホルム (6 ml) に溶解し、これにピリジン (0.040 ml) 及び参考例 1 で得られたピリジン-4-アルドキシム (2.4 g) のクロロホルム溶液 (6 ml) を室温で加え、50度で30分間攪拌した。続いて参考例 3 で得られたメチル-3-ピロリジノクロトンアミド (244 mg, 2 mmol) を室温で加えた後、反応溶液を50度に昇温し、トリエチルアミン (0.306 ml) を10分かけて滴下し、50℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、飽和重曹水に移しクロロホルムで抽出し、集めた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wako gel^R C-300 溶出溶媒; クロロホルム-メタノール (20:1)) により精製して、表題化合物を得た (242 mg, 収率 56%)。

【0216】

上記参考例 6 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

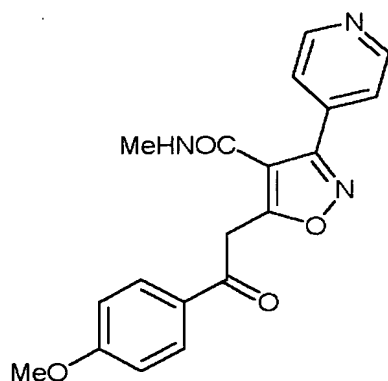
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 2.68 (s, 3H), 2.89 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 5.50 (br, 1H), 7.58 (br d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.75 (br d, J = 5.0 Hz, 2H)
ESI-MS (m/e): (M+H)⁺ = 218

参考例 7

5-(4-メトキシフェニルカルボニルメチル)-3-(ピリジン-4-イル)-N-メチル-4-イソキサゾールカルボキサミドの合成

【0217】

【化 5 2】



【0218】

上記参考例 6 で得られた N, 5-ジメチル-3-フェニル-4-イソキサゾールカルボキサミド (100 mg, 0.46 mmol) を窒素雰囲気下、脱水 THF (3 ml) に溶解して、反応液を -78°C に冷却した。この反応液に n-BuLi (0.75 ml, 1.2 mmol) を滴下して、 -78°C で当該反応液を 1.5 時間攪拌した後、次いでこの反応液にパラメトキシ安息香酸メチル (191 mg, 1.2 mmol) の THF 溶液 (1 ml) を加えた。反応混合液を -78°C で、1 時間攪拌した後、反応液を飽和重曹水に移し、有機層をクロロホルムで抽出する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel^{RC}-300 溶出溶媒; クロロホルム-MeOH (30:1)) で精製して、表題化合物を得た (52 mg、収率 32%)。

【0219】

上記参考例 7 で得られた化合物の NMR 及び Mass データを下記に示す。

^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm: 2.92 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 7.02 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.13-7.20 (br, 1H), 7.70-7.72 (m, 2H), 8.07 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.73-8.74 (m, 2H)

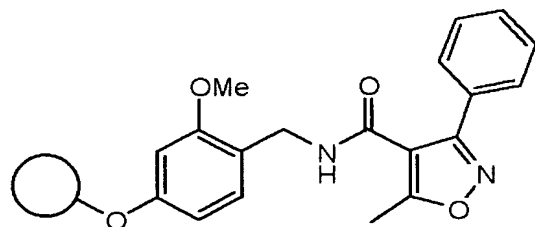
ESI-MS (m/e): ($M+H$)⁺ = 352

参考例 8

下記式 (I I)

【0220】

【化53】



(II)

【0221】

[式中、各記号は前記定義に同じ] で表される化合物 (I I) の合成

市販の Arg o Gel - MB - CHO Res i n^R (0.4 mmol / g)
5.0 g を DMF (20 ml) と Ac OH (1.0 ml) とに懸濁させた後、順次メチルアミン塩酸塩 (405 mg)、NaBH (OAc)₃ (2.12 g) を加え、室温にて12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、残ったレジンを、DMF、Me OH、THF、塩化メチレンの順で2回ずつ洗浄し、乾燥させた。得られたレジンに、脱水塩化メチレン (30 ml) を加え懸濁させた後、順次N, N - ジイソプロピルエチルアミン (5.2 ml)、5 - メチル - 3 - フェニルイソキサゾール - 4 - カルボン酸 (2.03 g) 及びDMC (1.70 g) を加え室温にて、1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、残ったレジンをDMF、Me OH、THF及び塩化メチレンで2回ずつ洗浄し次いで、乾燥させて前記式 (I I) で表されるレジンを得た。

【0222】

【発明の効果】

本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は、メタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗作用を有しており、不安症、心身症、強迫性神経症、二極性障害、鬱病、摂食障害、精神分裂病、多発梗塞性痴呆症、アルツハイマー病、てんかん、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、疼痛又は退行性神経障害等の治療及び／又は予防に有用である。

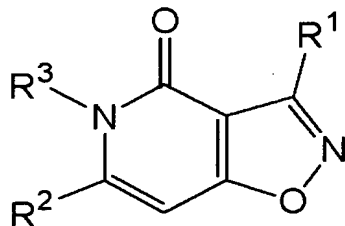
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、メタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗作用を有するイソキサゾロピリドン誘導体及びその用途を提供する。

【解決手段】 式 (I)

【化1】



(I)

[式中、 R^1 は置換されていてもよいアリール基、アラルキル基、シクロアルキル基又は複素環基を示し、 R^2 は置換されていてもよいアリール基又はヘテロアリール基を示し、 R^3 は置換されていてもよい低級アルキル基を示す] で表されるイソキサゾロピリドン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗剤。

特願 2 0 0 1 - 1 7 9 8 0 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 5 0 7 2]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 7 日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号

氏 名 萬有製薬株式会社